

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

活性型ビタミンD₃製剤

ロカルトロール[®]カプセル0.25

ロカルトロール[®]カプセル0.5

ROCALTROL[®]

カルシトリオールカプセル

剤 形	軟カプセル
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬
規 格 ・ 含 量	ロカルトロールカプセル 0.25 : 1 カプセル中カルシトリオール 0.25 μg ロカルトロールカプセル 0.5 : 1 カプセル中カルシトリオール 0.5 μg
一 般 名	和名 : カルシトリオール (JAN) 洋名 : Calcitriol (JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 1985年11月5日 薬価基準収載年月日 : 1985年12月17日 発 売 年 月 日 : 1986年5月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	中外製薬株式会社 医薬情報センター TEL : 0120-189706 FAX : 0120-189705 医療関係者向けホームページ http://www.chugai-pharm.co.jp

本 I F は 2014 年 11 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新 の 添 付 文 書 情 報 は、独 立 行 政 法 人 医 薬 品 医 療 機 器 総 合 機 構 ホ ー ム ペ ー ジ <http://www.pmda.go.jp/> に て ご 確 認 く だ さ い。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）の位置付け並びにI F記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてI F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I Fの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1. 効能又は効果	10
1. 開発の経緯	2. 用法及び用量	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3. 臨床成績	10
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 一般名	2. 薬理作用	12
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移・測定法	13
5. 化学名（命名法）	2. 薬物速度論的パラメータ	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3. 吸収	15
7. CAS登録番号	4. 分布	15
III. 有効成分に関する項目	5. 代謝	16
1. 物理化学的性質	6. 排泄	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7. トランスポーターに関する情報	16
3. 有効成分の確認試験法	8. 透析等による除去率	17
4. 有効成分の定量法	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目	1. 警告内容とその理由	18
1. 剤形	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
2. 製剤の組成	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	5. 慎重投与内容とその理由	18
5. 調製法及び溶解後の安定性	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7. 相互作用	18
7. 溶出性	8. 副作用	19
8. 生物学的試験法	9. 高齢者への投与	21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
10. 製剤中の有効成分の定量法	11. 小児等への投与	22
11. 力価	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
12. 混入する可能性のある夾雑物	13. 過量投与	22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報		
14. その他		
V. 治療に関する項目		

14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	25
2. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

X I. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28

X III. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビタミンD₃は、肝・腎での代謝をうけ1 α ,25(OH)₂D₃となり効果を発現することが1970年代に入り明らかにされたが、1 α ,25(OH)₂D₃は合成が非常に困難であることから、製剤化が遅れていた。1975年、Hoffmann-La Roche社（アメリカ）のUskokovicは、1 α ,25(OH)₂D₃の合成に成功し、医薬品として本剤を開発するに至った。その後1978年アメリカ、スイスで承認され、1998年現在、世界40カ国以上において発売されている。

本邦においては1985年11月に慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症におけるビタミンD代謝異常疾患の諸症状の改善薬として承認され、1989年9月に骨粗鬆症が効能追加された。1993年9月には薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。2002年10月、日本ロシュ株式会社と中外製薬株式会社との統合により、中外製薬株式会社の製造・発売となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 肝・腎での代謝を必要としない活性型ビタミンD₃製剤である。
2. 骨粗鬆症において骨量減少を抑制する。
3. 骨吸収及び骨形成の促進により、骨代謝回転を改善する（ラット）。
4. 慢性腎不全において続発性副甲状腺ホルモン分泌亢進の抑制作用及びアルカリフォスファターゼの低下作用が優れている。
5. 慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症におけるビタミンD代謝異常に伴う骨病変及び諸症状に優れた臨床効果を発揮する。
6. 副作用発現率は4.01%（4,386例中176例）であった。主な副作用はそう痒感19件（0.43%）、BUN上昇17件（0.39%）、血中クレアチニン上昇15件（0.34%）、AST(GOT)上昇14件（0.32%）、嘔気13件（0.30%）等であった。（承認時及び使用成績調査）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロカルトロール®カプセル 0.25

ロカルトロール®カプセル 0.5

(2) 洋名

ROCALTROL® Capsule 0.25

ROCALTROL® Capsule 0.5

(3) 名称の由来

Roche Calcitriol → Rocaltrol

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

カルシトリオール (JAN)

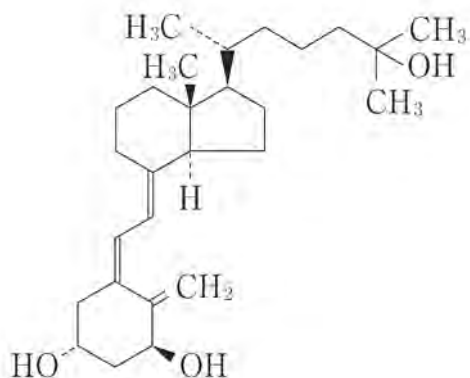
(2) 洋名 (命名法)

Calcitriol (JAN、INN)

(3) ステム

Vitamin D group and calcium metabolism drugs : calci

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₄₄O₃

分子量：416.64

5. 化学名 (命名法)

(5*Z*,7*E*)-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1 α,3 β,25-triol (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

記号番号 : Ro 21-5535

7. CAS登録番号

32222-06-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は粉末である。熱、光又は酸素により変化する。

(2) 溶解性

エタノール(99.5)に溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、クロロホルムに溶けにくく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。

表Ⅲ-1. カルシトリオールの溶解性

	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による表現
エタノール(99.5)	2.57	溶けやすい
酢酸エチル	17.3	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	42.7	やや溶けにくい
クロロホルム	755	溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：111～116℃

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

本品の 1-オクタノールと pH7.4 緩衝液との分配係数は、 $P=19.24$ ($\log P=1.28$) で脂溶性であった。

(7) その他の主な示性値

旋光度

旋光度 (20 度、D 線)：+41～+51° (10mg、エタノール(99.5)、1.5mL、100mm)

吸光度

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (265nm)：400～440 (0.7mg、エタノール(99.5)、50mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2. カルシトリオールの各種条件下における安定性

	温度	湿度	光	包装	置換気体	期間	変化
長期	-20℃	—	遮光	気密容器	窒素	3,6,9,12,18, 24,36 カ月	なし
加温	50℃	—	遮光	無色びん 気密	アルゴン	1,3 カ月	1 カ月で含量低下。 1 カ月で黄色を呈し、 3 カ月で黄褐色を呈 した。
	50℃	—	遮光	無色びん 気密	—	1,3 カ月	1 カ月で含量低下。 1 カ月で黄色を呈し、 3 カ月で黄褐色を呈 した。
加湿	30℃	RH90%	遮光	無色びん 開放	—	1,3 カ月	1 カ月でわずかに 黄色を呈した。
曝光	室温	—	室内散乱 光*	無色びん 気密	アルゴン	1,3 カ月	なし

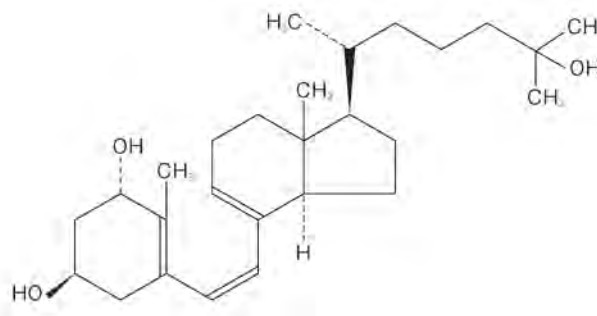
* けい光燈で約 1,000lx に調整したケース中に保存（1 日約 10 時間照射）

水溶液の安定性

5 種類の pH (pH2、4、7、9、14) の本品 0.01% 溶液について、37℃ で 1、3、7 日間保存した結果、中性では安定であり、アルカリ性でも比較的安定であったが、酸性においては不安定で、構造未知の分解物を生成した。

熱分解

本品を遮光容器に入れ、窒素気流下沸とう水浴上で 3 時間加熱し強制分解を行ったところ、本品の熱異性体である 1 α ,25-ジヒドロキシプレコレカルシフェロールの他に 7~8 種の熱分解物の生成を認めた。



1 α ,25-ジヒドロキシプレコレカルシフェロール

光分解

安定性試験において、本品は室内散乱光に対しては安定であったが、本品をフェードテスターで 6 時間（約 30 万 lx・時間）照射したところ、薄層クロマトグラフィーでごくわずかに 1 α ,25-ジヒドロキシプレコレカルシフェロールの生成を認めた。

3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）



4. 有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

表IV-1. 剤形の区別及び性状

販売名	ロカルトロールカプセル 0.25	ロカルトロールカプセル 0.5
色	黄白色	淡赤色
剤形	軟カプセル	
外形		
長径	約 9.6mm	
短径	約 6.7mm	
平均重量	約 272mg	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ロカルトロールカプセル 0.25 1 カプセル中：カルシトリオール 0.25 μ g

ロカルトロールカプセル 0.5 1 カプセル中：カルシトリオール 0.5 μ g

(2) 添加物

ロカルトロールカプセル 0.25：

内容物：ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエン、中鎖脂肪酸トリグセリド

カプセル：ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、酸化チタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、黄色 5 号

ロカルトロールカプセル 0.5：

内容物：ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエン、中鎖脂肪酸トリグセリド

カプセル：ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、酸化チタン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、黄色 5 号、赤色 106 号

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

本品は、遮光した気密容器（PTP+アルミ袋、褐色ガラス瓶）の状態にて保管すれば安定である。

PTP+アルミ袋包装の室温における安定性は表IV-2のとおりであった。また、瓶包装と PTP+アルミ袋包装との相対比較試験（40℃75%RH 3カ月）を実施したところ、両包装形態の間で安定性の差は認められなかった。

表IV-2. 長期保存における安定性

	ロカルトロールカプセル 0.25 室温最終製品(PTP+アルミ袋)	ロカルトロールカプセル 0.5 室温最終製品(PTP+アルミ袋)
	40 カ月	
性状	—	—
崩壊試験	—	—
定量	—	—

—：試験開始時と比較して変化を認めず

表IV-3. 温度に対する安定性

	ロカルトロールカプセル 0.25 40℃最終製品(PTP+アルミ袋)			ロカルトロールカプセル 0.5 40℃最終製品(PTP+アルミ袋)		
	2 カ月	4 カ月	6 カ月	2 カ月	4 カ月	6 カ月
性状	—	—	—	—	—	—
崩壊試験	—	—	—	—	—	—
薄層クロマトグラフィー	—	—	—	—	—	—
定量	—	—	—	—	—	—

—：異常なし

表IV-4. 湿度に対する安定性

	ロカルトロールカプセル 0.25 25℃75%RH 遮光、褐色瓶開放			ロカルトロールカプセル 0.5 25℃75%RH 遮光、褐色瓶開放		
	1 週間	2 週間	1 カ月	1 週間	2 週間	1 カ月
性状	—	—	—	—	—	—
崩壊試験	—	—	—	—	—	—
薄層クロマトグラフィー	—	—	—	—	—	—
定量	—	—	—	—	—	—

—：異常なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

本品は水にほとんど溶けないため測定していない。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法
Carr-Price 反応による呈色反応
薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
「Ⅲ－２．有効成分の各種条件下における安定性」参照。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 骨粗鬆症
- 下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等）の改善
 - 慢性腎不全
 - 副甲状腺機能低下症
 - クル病・骨軟化症

2. 用法及び用量

本剤は患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに投与量を調節する。

骨粗鬆症の場合：

通常、成人にはカルシトリオールとして1日0.5 μ gを2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

慢性腎不全の場合：

通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.25~0.75 μ gを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

副甲状腺機能低下症、その他のビタミンD代謝異常に伴う疾患の場合：

通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.5~2.0 μ gを経口投与する。ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年3月以前の承認であるため該当しない。

(2) 臨床効果

721例の臨床試験（二重盲検及び一般臨床試験を含む）の成績は以下のとおりであった。

表V-1. 疾患別臨床効果

疾患名	例数	有効率 (%)	
		有効以上	やや有効以上
骨粗鬆症	205	47.3	80.0
慢性腎不全	334	65.6	86.2
副甲状腺機能低下症	141	91.5	99.3
クル病・骨軟化症	41	75.6	85.4

骨粗鬆症、慢性腎不全を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められた。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

骨粗鬆症¹⁾

骨粗鬆症患者41例を対象にカルシトリオール非投与観察群、同0.25 μ g1日1回投与群、同0.5 μ g1日1回投与群、同0.25 μ g1日2回投与群及び同0.25 μ g1日3回投与群の5群において検討したところ、1日0.5 μ g（1日1回又は1日2分割）の投与量が至適と考えられた。

1)白木正孝，他：日本内分泌学会雑誌，65，1253，1989

注) 承認用法・用量 (骨粗鬆症の場合) :

通常、成人にはカルシトリオールとして1日 $0.5\mu\text{g}$ を2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

慢性腎不全²⁾

血液透析患者182例を対象にカルシトリオール $0.25\mu\text{g}$ を12週間投与する二重盲検群間比較試験をアルファカルシドール $0.5\mu\text{g}$ を対照薬として実施したところ、本剤の有用性が確認された。

2)大野丞二：腎と透析，14：365，1983

骨粗鬆症³⁾

骨粗鬆症患者649例を対象にカルシトリオール $0.5\mu\text{g}$ 1日1回投与群、同 $0.25\mu\text{g}$ 1日2回投与群及びアルファカルシドール $1.0\mu\text{g}$ 1日1回投与群の3群による二重盲検群間比較試験を実施したところ、本剤の有用性が確認された。

3)藤田拓男，他：医学のあゆみ，148：833，1989

注) 承認用法・用量 (骨粗鬆症の場合) :

通常、成人にはカルシトリオールとして1日 $0.5\mu\text{g}$ を2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン D 類縁体（アルファカルシドール、マキサカルシトール、エルデカルシトール等） 等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

カルシトリオールはビタミン D₃ の生体内活性代謝体である。したがって、肝臓及び腎臓における水酸化を受けることなく、カルシトリオール自体が腸管においてカルシウムの吸収を促進し、腎臓においてカルシウムの再吸収を促進することにより血清カルシウム値を上昇させる。また、破骨細胞、骨芽細胞を活性化させて骨代謝回転を亢進し、骨形成を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

腸管からのカルシウム吸収促進作用⁵⁻⁷⁾

ビタミン D 欠乏ラット、腎摘除ラット及び副甲状腺摘除ラットを用いた腸管輸送能試験の結果、カルシウムの吸収促進作用及び血清カルシウム値の上昇が認められた。

腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用⁸⁾

ビタミン D 欠乏食で飼育した副甲状腺摘除ラットを用いた腎クリアランス試験の結果、腎におけるカルシウム再吸収の促進が認められた。

骨代謝回転改善作用⁹⁻¹¹⁾

- ①ヒト骨髄細胞の培養系で、濃度依存的な多核細胞の形成が認められた。
- ②ラットの骨肉腫由来細胞（ROS）を用いた実験において、骨芽細胞に直接作用しオステオカルシンの合成を促進することが認められた。
- ③12 ヶ月齢ラットにおいて大腿骨皮質及び海綿骨質量の増加が認められた。

〈参考：疾患モデル動物に対する作用〉^{5,7,12-15)}

- ①骨粗鬆症モデルラット（卵巣摘除老齢ラット）において骨形成、とくに骨外膜性骨形成が認められた。
- ②骨粗鬆症モデルラット（プレドニゾン投与ラット）において骨代謝を正常化し骨形成の促進が認められた。
- ③肝障害、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病（骨軟化症）等の疾患モデル動物（ラット又はイヌ）において、血液生化学・骨組織学的効果が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

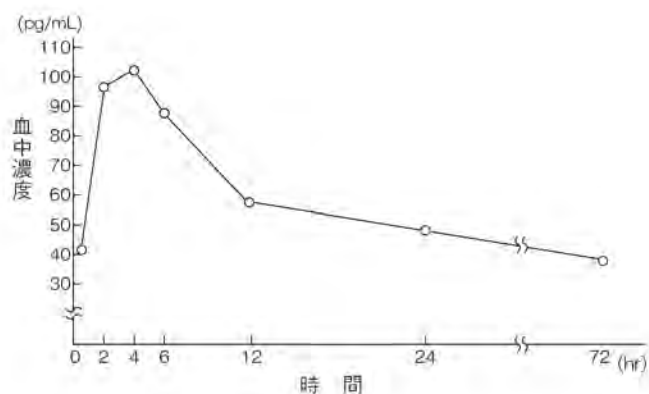
4 時間後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

〈日本人における成績〉

- ①健康成人男子 12 例にカルシトリオールとして $4.0 \mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は投与後 4 時間で最高 (101.0pg/mL) に達し、その後徐々に低下して投与後 24 時間でほぼ投与前値に復した。



図VII-1. 健康成人における血中濃度 (単回投与)

- ②健康成人 2 例にカルシトリオールとして $2.0 \mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は 16.2 時間であった。また、透析患者 3 例にカルシトリオールとして $4.0 \mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は 21.9 時間であった¹⁶⁾。

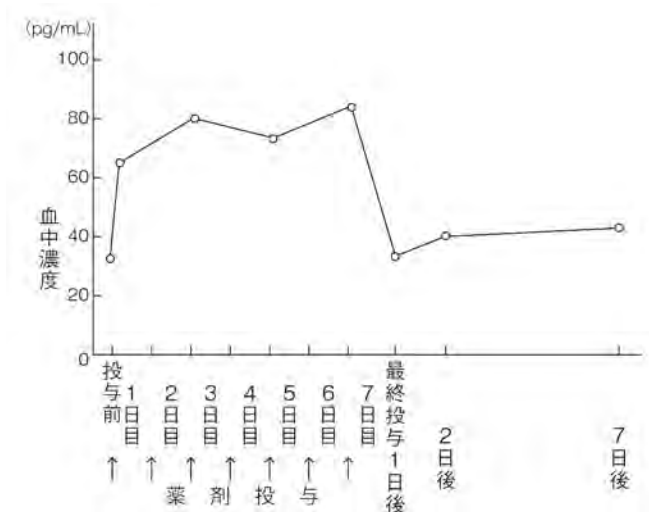
注) 承認された用量は 1 日 $0.25 \sim 2.0 \mu\text{g}$ である。

〈外国人における成績〉^{17,18)}

- ①健康成人 6 例にカルシトリオールとして $0.5 \mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は投与後 4~8 時間で最高 (約 60pg/mL) に達し、投与後 24 時間で投与前値に復した。
- ②血液透析を受けていない慢性腎不全患者 6 例にカルシトリオールとして $2.0 \mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は健康成人 4 例に $2.0 \mu\text{g}$ を単回経口投与したときと比べ、最高血中濃度の低下と消失時間の延長が認められた。

反復投与

健康成人 6 例にカルシトリオールとして $0.5 \mu\text{g}/\text{日}$ を 7 日間連続経口投与したとき、投与期間中の投与後 4 時間のカルシトリオールの血中濃度はほぼ一定 (63~83pg/mL) に保たれ、最終投与 1 日後にはほぼ投与前値に復した。



図VII-2. 健康成人における血中濃度 (反復投与)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

88~95% (*in vitro*: ヒト血清アルブミン溶液)

3. 吸収

該当資料なし

〈参考：ラット、イヌ〉

正常ラットにおいて、³H-calcitriol 経口投与後の血中総放射能は投与 2~4 時間後に最高値に達し、6 時間後には急速に低下した。投与 6~12 時間後に一定値を保った後は徐々に低下し、72 時間後では最高値の約 20%まで低下した。血中未変化体濃度は投与 2 時間後に最高値に達し、その後急速に低下し 8 時間後以降はゆるやかに低下する、二相性のパターンを示した。半減期は第一相 2.6~2.7 時間、第二相 14~15 時間であった¹⁹⁾。また、21 日間連日経口投与による血中蓄積性は認められなかった²⁰⁾。ビタミン D 欠乏ラット、腎摘出ラットでは、正常ラットに比べ血中総放射能の上昇が遅く、消失も緩徐で、特に腎摘出ラットではこの傾向が顕著であった。血中未変化体濃度については投与 2~4 時間後に最高値に達したが、消失は正常ラットと比べ緩徐であった²¹⁾。イヌの経口及び静脈内投与では、投与 9 日後までの血中放射能対時間曲線下面積（以下 AUC）において、両投与経路間に差は認められなかった。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉¹⁹⁾

正常ラット（SD 系）、³H-calcitriol 0.4 μg/kg 投与 4 時間後、雄 182pg eq/g (0.4%)、雌 159pg eq/g (0.5%) が脳組織より検出された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉²²⁾

妊娠 14 日目、19 日目のラット（SD 系）母体に ³H-calcitriol 0.4 μg/kg を経口投与した結果、胎仔中総放射能活性は以下のとおりであった。

妊娠 14 日目 216pg eq/g：母体血中濃度の 40% (4hr)

妊娠 19 日目 246pg eq/g：母体血中濃度の 41% (4hr)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉²²⁾

分娩後 5 日目のラット（SD 系）に ³H-calcitriol 0.4 μg/kg を経口投与し、乳汁中のカルシトリオール量を測定した。

乳汁中の未変化体濃度は血中未変化体濃度に伴って上昇し、投与 2 時間後に最高値に達した。この時点での乳汁中未変化体濃度は、血中濃度の 13% (31pg eq/mL) であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

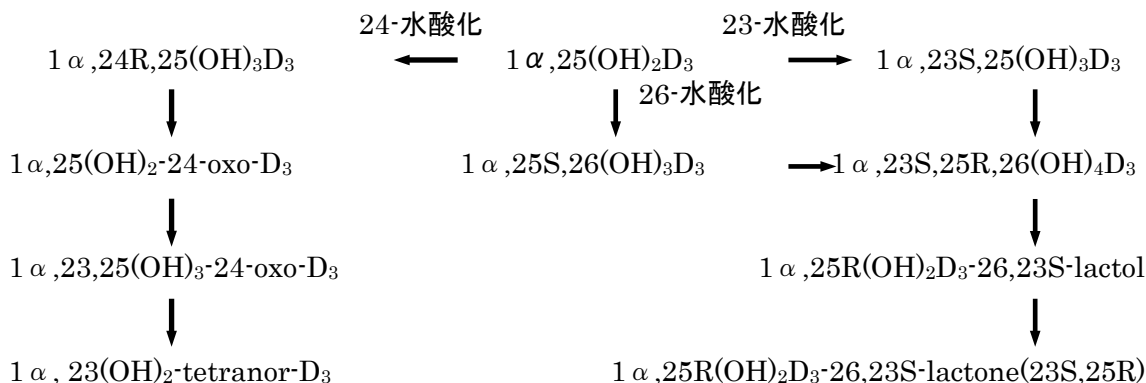
〈参考：ラット〉

正常ラットにおいて、³H-calcitriol 経口投与 4、24、72 時間後の組織内総放射能は、消化管、肝臓、腎臓、血液に高い分布が認められた¹⁹⁾。ビタミン D 欠乏ラット、腎摘出ラットにおいても同様の分布が認められた²¹⁾。また、正常ラットに 21 日間連日経口投与した結果では、脂肪組織（白色脂肪）以外の組織に蓄積性は認められなかった²⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{23,24)}

以下の図の代謝経路が報告されている。主な代謝部位は肝臓及び腎臓と推定される。水酸化反応は、主に 24 位の水酸化を経ると考えられている。23 位と 24 位の水酸化反応は、腎臓以外に小腸でも行われる。また 24 位水酸化酵素はカルシトリオールの特異的組織で共通して検出されている。24 位水酸化酵素は P450 の CYP24 である。



図Ⅶ-3. カルシトリオールの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

「Ⅶ-5 (1) 代謝部位及び代謝経路」参照。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁵⁾

中間代謝物は、弱いカルシトリオール様活性を有する。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈外国人における成績〉^{26,27)}

①健康成人 2 例に ³H-カルシトリオールとして 1.0 μg を単回経口投与したとき、24 時間以内に尿中に投与放射能の約 10% が排泄された。

②健康成人 7 例に ³H-カルシトリオールとして 580 pmol (28~2,320 pmol) を単回静脈内投与したとき、投与後 6 日までに投与放射能の 16% 及び 49% がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。

(2) 排泄率

「Ⅶ-6 (1) 排泄部位及び経路」参照。

(3) 排泄速度

「Ⅶ-6 (1) 排泄部位及び経路」参照。

7. トランスポーターに関する情報²⁸⁾

In vitro 試験 (ラット脳細胞 (RBE4)、ヒト脳細胞 (hCMEC/D3)) にてカルシトリオールにより

薬剤トランスポーターの P 糖蛋白質の誘導が認められた、との報告がある。

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析^{29,30)}

本剤についての除去率のデータはないが、活性型ビタミン D 製剤非投与時の腹膜透析患者において 3.7ng/日の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が腹膜透析液中に除去されること、類似薬であるアルファカルシドール 2 μg /日 4 週間投与後の腹膜透析患者において血中プールの 6~8%、平均 5,150pg/日 (2,500~7,100pg/日) の $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が腹膜透析液中に除去される (外国人における成績) ことから、少量が腹膜透析液中に除去されると推定される。

(2) 血液透析³¹⁾

本剤についてのデータはないが、カルシトリオール注射剤を注入したウシ血液を各種透析膜を用いた透析機 5 台で透析した時、カルシトリオールの除去は認められなかったことから、透析によって除去されないと推定される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

高カルシウム血症又はビタミンD中毒症状を伴う患者〔血清カルシウム値を更に上昇させる。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）妊婦、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（2）小児（「小児等への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

（1）過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を調節すること。

（2）高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投与を再開すること。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミン D 及びその誘導体 アルファカルシドール 等	高カルシウム血症があら われるおそれがある。	作用が相互に増強される。
PTH 製剤 テリパラチド	高カルシウム血症があら われるおそれがある。	相加作用
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム 等	高カルシウム血症があら われるおそれがある。	本剤は腸管でのカルシウム の吸収を促進させる。
マグネシウム含有製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等	高マグネシウム血症があら われるおそれがある。	本剤は腸管でのマグネシウム の吸収を促進させる。 透析中の患者 [腎よりのマグ ネシウムの排泄が低下して いる。]
ジギタリス	高カルシウム血症に伴う 不整脈があらわれるおそ れがある。	血清カルシウムの濃度が上 昇すると、ジギタリスの作用 が増強される。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用
承認時迄の調査及び使用成績調査 4,386 例において、副作用は 176 例 (4.01%) に認められた。主な副作用は、そう痒感 19 件 (0.43%)、BUN 上昇 17 件 (0.39%)、血中クレアチニン上昇 15 件 (0.34%)、AST(GOT)上昇 14 件 (0.32%)、嘔気 13 件 (0.30%) 等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

本剤投与中にあらわれる以下のような副作用には高カルシウム血症に基づくと思われる症状が多いので、このような症状があらわれた場合には、血清カルシウム値を測定することが望ましい。 (頻度不明は※)		
	0.1%以上又は頻度不明	0.1%未満
消化器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感	胃痛、口渇、腹部不快感、心窩部痛、腹部膨満感、口内炎
精神神経系		いらいら感、不眠、頭痛
循環器		動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH の上昇	
腎臓	BUN、クレアチニン、血中尿酸の上昇	
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥
眼		結膜充血
骨	関節周囲の石灰化 (化骨形成) ※	
その他		脱力感、けん怠感、背部痛、カルシウム沈着、熱感、発熱、胸痛、月経不順、鼻出血、尿路結石、顔面潮紅、腰痛、下肢痛、四肢の冷え、浮腫

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－1. 項目別副作用発現頻度

時期	承認時迄の調査			使用成績の調査 ^{*3)}	計
	従来効能 ^{*1)}	追加効能 ^{*2)}	累計	累計	
調査施設数	47	117	164	442	606
調査症例数	559	557	1116	3270	4386
副作用発現症例数	72	76	148	28	176
副作用発現件数	102	123	225	39	264
副作用発現症例率 (%)	12.88	13.64	13.26	0.86	4.01
皮膚・皮膚付属器障害	13(2.33)	5(0.90)	18(1.61)	8(0.24)	26(0.59)
湿疹				1(0.03)	1(0.02)
蕁麻疹	1(0.18)	1(0.18)	2(0.18)	2(0.06)	4(0.09)
かゆみ				2(0.06)	2(0.05)
そう痒感	11(1.97)	3(0.54)	14(1.25)	3(0.09)	17(0.39)
発疹		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
痒疹		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
皮膚乾燥	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
皮膚のちかちかした痛み				1(0.03)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	1(0.18)		1(0.09)	3(0.09)	4(0.09)
知覚異常				1(0.03)	1(0.02)
頭痛	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
頭重(感)				1(0.03)	1(0.02)
口周囲しびれ感				1(0.03)	1(0.02)
自律神経系障害	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
皮膚熱感	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
視覚障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
結膜充血	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
その他の特殊感覚障害				1(0.03)	1(0.02)
にがみ				1(0.03)	1(0.02)
精神障害	3(0.54)		3(0.27)	3(0.09)	6(0.14)
いらいら感	2(0.36)		2(0.18)	2(0.06)	4(0.09)
不眠(症)	2(0.36)		2(0.18)	1(0.03)	3(0.07)
消化管障害	26(4.65)	19(3.41)	45(4.03)	7(0.21)	52(1.19)
嘔気	7(1.25)	4(0.72)	11(0.99)	2(0.06)	13(0.30)
嘔吐	3(0.54)	2(0.36)	5(0.45)	1(0.03)	6(0.14)
下痢	8(1.43)	3(0.54)	11(0.99)	1(0.03)	12(0.27)
軟便		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
口内炎		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
口渇		3(0.54)	3(0.27)		3(0.07)
食欲不振	8(1.43)	2(0.36)	10(0.90)	2(0.06)	12(0.27)
胃不快感	2(0.36)	1(0.18)	3(0.27)	2(0.06)	5(0.11)
胃痛		3(0.54)	3(0.27)		3(0.07)
腹部不快感		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
心窩部痛(心窩部の疼痛)		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
便秘	5(0.89)	2(0.36)	7(0.63)		7(0.16)
腹部膨満感		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
胃部苦重感		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
肝臓・胆管系障害	6(1.07)	5(0.90)	11(0.99)	4(0.12)	15(0.34)
AST(GOT)上昇	6(1.07)	4(0.72)	10(0.90)	4(0.12)	14(0.32)
ALT(GPT)上昇	6(1.07)	2(0.36)	8(0.72)	4(0.12)	12(0.27)
ビリルビン値上昇		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
代謝・栄養障害	21(3.76)	48(8.62)	69(6.18)	4(0.12)	73(1.66)
Al-P 上昇		4(0.72)	4(0.36)	2(0.06)	6(0.14)
血中クレアチニン上昇	9(1.61)	5(0.90)	14(1.25)	1(0.03)	15(0.34)
LDH 上昇		6(1.08)	6(0.54)		6(0.14)
血中尿酸上昇	3(0.54)	7(1.26)	10(0.90)		10(0.23)
カルシウム沈着	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)

時期	承認時迄の調査			使用成績の調査*3)	計
	従来効能*1)	追加効能*2)	累計	累計	
血清カルシウム低下		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
BUN 上昇		16(2.87)	16(1.43)	1(0.03)	17(0.39)
血清マグネシウム上昇	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
血清無機リン低下		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
Al-P 低下		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
血清無機リン上昇		1(0.18)	1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
尿中カルシウム上昇	9(1.61)	11(1.97)	20(1.79)		20(0.46)
尿中 Gla 上昇		11(1.97)	11(0.99)		11(0.25)
尿中 P 上昇		5(0.90)	5(0.45)		5(0.11)
PTH 低下		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
心拍数・心リズム障害	1(0.18)		1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
動悸	1(0.18)		1(0.09)	1(0.03)	2(0.05)
血管（心臓外）障害		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
四肢冷感		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
呼吸器系障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
鼻出血	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
赤血球障害		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
ヘマトクリット値減少		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
白血球・網内系障害		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
白血球増多（症）		2(0.36)	2(0.18)		2(0.05)
泌尿器系障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
尿路結石	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
女性生殖（器）障害	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
月経不順	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
一般的全身障害	6(1.07)	5(0.90)	11(0.99)	1(0.03)	12(0.27)
顔面浮腫				1(0.03)	1(0.02)
胸痛	1(0.18)		1(0.09)		1(0.02)
下肢痛		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
背（部）痛	2(0.36)		2(0.18)		2(0.05)
腰痛		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
発熱		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
気分不良		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
全身けん怠（感）	1(0.18)	1(0.18)	2(0.18)		2(0.05)
浮腫		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
顔面潮紅		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)
脱力（感）	3(0.54)		3(0.27)		3(0.07)
舌が硬くなる		1(0.18)	1(0.09)		1(0.02)

*1)：慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病・骨軟化症

*2)：骨粗鬆症

*3)：1985年11月5日～1991年11月4日

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[ラットで、胎児の化骨遅延 (5.0 μg/kg/日)、新生児の骨格異常 (0.02 μg/kg/日)、骨格変異 (0.3 μg/kg/日) が、ウサギで、胎児の膈ヘルニア (0.04 μg/kg/日以上)、四肢異常等の複合奇形 (0.08 μg/kg/日以上) が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。
[動物実験 (ラット) でわずかに乳汁中に移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

- (1) 小児に投与する場合には、血清カルシウム値など観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。
[幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。]
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。
[使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

重要な基本的注意

- (1) 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を調節すること。
- (2) 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投与を再開すること。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

その他の注意

高リン血症のある患者に投与する場合には、リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げること。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験³²⁾

マウス、ラット、イヌにカルシトリオールを投与して、中枢神経系、自律神経系、循環器・呼吸器系、腎機能、胆汁分泌、神経筋伝達、局所麻酔作用に及ぼす影響について検討したところ、特に問題となる所見は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

各投与経路における LD₅₀ 値をまとめると次のとおりである。

表IX-1. カルシトリオールの LD₅₀ 値 (μg/kg)

動物	性	経口	腹腔内	皮下
マウス (ICR系)	♂	1,440	1,900	145
	♀	1,350	2,010	175
ラット (SD系)	♂	>5,000	>5,000	66
	♀	>5,000	>5,000	78

(2) 反復投与毒性試験

①ラット (SD系) に 0.04、0.2、1.0、5.0 μg/kg/日を 5 週間連続経口投与したとき、0.2 μg/kg 以上で血清カルシウム値の上昇、酸性尿、骨組織への影響、1.0 μg/kg 以上で体重増加抑制、ヘモグロビンの上昇、GOT の上昇、腎臓への石灰沈着、生殖器系臓器重量の減少、5.0 μg/kg で骨髄有核細胞数の減少が認められた³⁴⁾。

②ラット (SD系) に 0.02、0.08、0.3 μg/kg/日を 6 カ月間連続経口投与したとき、0.02 μg/kg 以上で血清リン値の上昇、酸性尿、生殖器系臓器重量の減少、腎臓への石灰沈着、骨端板欠損、間質性心筋症、0.08 μg/kg 以上で体重増加抑制、血清カルシウム値の上昇、心臓の部分的異所性石灰沈着及び骨吸収に伴う骨変化が認められた。

イヌ (ビーグル) に 0.02、0.08、0.3 μg/kg/日を 6 カ月間連続経口投与したとき、0.02 μg/kg 以上で血清カルシウム値、GOT、GPT 及び BUN の各上昇、腎臓への石灰沈着、骨吸収、0.08 μg/kg 以上で死亡例の発現、体重増加抑制、ヘモグロビンの上昇、諸臓器への異所性石灰沈着が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前・妊娠初期投与試験

ラット (SD系) に 0.02、0.08、0.3 μg/kg/日を連続経口投与したとき、母体の生殖能及び胎仔に異常は認められなかった。なお、0.02 μg/kg 以上で新生仔の BUN の上昇、0.08 μg/kg 以上で母体の血清カルシウム値の上昇、新生仔の血清リン値の低下が認められた。

器官形成期投与試験

ラット (SD系) に 0.04、0.2、1.0、5.0 μg/kg/日を連続経口投与したとき、1.0 μg/kg 以上で

母体の体重増加抑制及び新生仔の化骨促進がみられた。5.0 μ g/kg で生存胎仔重量の減少及び胎仔の化骨遅延が認められた³⁵⁾。ウサギ（日本白色在来種）に 0.008、0.04、0.2 μ g/kg/日を連続経口投与したとき、0.04 μ g/kg 以上で母体の死亡及び体重減少と、胎仔に臍ヘルニアが認められた³⁶⁾。

外国での試験においては、ラット（SD 系）に 0.02、0.08、0.3 μ g/kg/日を連続投与したとき、0.02 μ g/kg で母体の体重増加抑制、新生仔の骨格異常（1 例）、0.3 μ g/kg で骨格変異（1 例）が認められた。また、ウサギ（New Zealand White 系）に 0.02、0.08、0.3 μ g/kg 以上の 3 母体の胎仔に四肢異常などの複合奇形が認められたが、本薬との関連は明らかではなかった。

周産期・授乳期投与試験

ラット（SD 系）に 0.02、0.08、0.3 μ g/kg/日を連続投与したとき、0.08 μ g/kg 以上で新生仔の血清カルシウム値の上昇が認められた。なお、0.08 μ g/kg 以上で母体の血清カルシウム値、血清リン値の各低下、0.3 μ g/kg で BUN の上昇が認められた。

(4) その他の特殊毒性

遺伝子変異性

Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 及び Escherichia coli WP2hcr を用いた復帰変異原性試験において変異原性は認められなかった。

また、B.subtilis 野生株 DNA 損傷修復能欠損株を用いた修復変異原性試験においても変異原性は認められなかった。

抗原性³⁷⁾

モルモットにおける能動感作試験及びマウスにおける IgE 抗体産生能を指標としたラット PCA 反応試験において陰性であった。

依存性

急性、亜急性、慢性毒性試験ならびに一般試験において、中枢神経作用が認められなかったことより、依存性はないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ロカルトロールカプセル 0.25 劇薬
ロカルトロールカプセル 0.5 劇薬
有効成分：カルシトリオール 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存、吸湿注意

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調、デザイン等に注意し、取り違えないこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ロカルトロールカプセル 0.25：100カプセル（PTP）、500カプセル（PTP、バラ）

ロカルトロールカプセル 0.5：100カプセル（PTP）、500カプセル（PTP、バラ）

7. 容器の材質

表X-1. 容器の材質

包装	材質
PTP包装	成形シート：ポリプロピレン、アルミ 袋：ポリエチレン、アルミ 等
瓶包装	褐色ガラス瓶 ブリキキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ロカルトロール注

同効薬：アルファカルシドール、エルデカルシトール 等

9. 国際誕生年月日
1978年1月1日（スイス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-2. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ロカルトロールカプセル 0.25	1985年11月5日	60AMY0178
ロカルトロールカプセル 0.5	1985年11月5日	60AMY0179

11. 薬価基準収載年月日
1985年12月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容
効能・効果追加（骨粗鬆症）：1989年9月1日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果通知年月日：1993年9月8日
薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間
6年間（1985年11月5日～1991年11月4日）：終了

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

表X-3. HOT（9桁）番号、厚生労働省薬価基準収載医薬品コード、レセプト電算コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ロカルトロールカプセル 0.25	106780403	3112004M1023	613110017
ロカルトロールカプセル 0.5	106786603	3112004M2020	613110018

17. 保険給付上の注意
該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 白木正孝, 他 : 日本内分泌学会雑誌, 65, 1253, 1989
- 2) 大野丞二 : 腎と透析, 14 : 365, 1983
- 3) 藤田拓男, 他 : 医学のあゆみ, 148 : 833, 1989
- 4) DeLuca, H. F. : Clin.Endocrinol.Metab. : 9, 3, 1980
- 5) 桑原俊一, 他 : 応用薬理, 28 : 11, 1984
- 6) Walling, M. W., et al. : Arch. Biochem. Biophys., 182 : 251, 1977
- 7) Rizzoli, R., et al. : Am. J. Physiol., 233 : E160, 1977
- 8) 山本通子 : Prog. Med., 5 : 1621, 1985
- 9) MacDonald, B. R., et al. : Endocrinology, 120 : 2326, 1987
- 10) Price, P. A., et al. : J. Biol. Chem., 255 : 11660, 1980
- 11) Larsson, S. E., et al. : Clin. Orthop. Relat. Res., 127 : 228, 1977
- 12) 松井清明, 他 : 日本骨代謝学会雑誌, 1 : 203, 1983
- 13) 八島由紀彦, 他 : 骨形態計測ハンドブック第2版 (西村書店) : P194, 1997
- 14) 井上旬二, 他 : 日本骨代謝学会雑誌, 2 : 78, 1984
- 15) 桑原俊一, 他 : 応用薬理, 28 : 45, 1984
- 16) 窪田 実, 他 : 薬理と治療, 11 : 4305, 1983
- 17) Levine, B. S., et al. : J. Lab. Clin. Med., 105 : 239, 1985
- 18) Papapoulos, S. E., et al. : Clin. Sci., 62 : 427, 1982
- 19) 富澤宏樹, 他 : 応用薬理, 27 : 737, 1984
- 20) 富澤宏樹, 他 : 応用薬理, 27 : 755, 1984
- 21) 富澤宏樹, 他 : 応用薬理, 27 : 763, 1984
- 22) 富澤宏樹, 他 : 応用薬理, 27 : 773, 1984
- 23) 新木敏正, 須田立雄 : ビタミンDのすべて (講談社) : P19, 1993
- 24) 大山義彦 : 腎と骨代謝, 9 : 397, 1996
- 25) 石塚誠一 : 腎と骨代謝, 9 : 385, 1996
- 26) Mawer, E. B., et al. : Lancet, 1 : 1203, 1976
- 27) Gray, R. W., et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 46 : 756, 1978
- 28) Durk, M. R., et al. : J. Neurochem., 123 : 944, 2012
- 29) Takahashi, S., et al. : Japanese Journal of Nephrology, 28:281, 1986
- 30) Shany, S., et al. : Nephron, 36 : 111, 1984
- 31) Ash, S. R., et al. : J. Am. Soc. Nephrol., 8 : 1587, 1997
- 32) 矢島孝, 他 : 応用薬理, 27 : 481, 1984
- 33) 清水万律子, 他 : 薬理と治療, 11 : 4175, 1983
- 34) 堀井郁夫, 他 : 薬理と治療, 11 : 4189, 1983
- 35) 野田有俊, 他 : 薬理と治療, 11 : 4221, 1983
- 36) 塩崎裕通, 他 : 薬理と治療, 11 : 4239, 1983
- 37) 小田島寿子, 他 : 薬理と治療, 11 : 4253, 1983

2. その他の参考文献

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

表X II - 1. 主要国における承認取得状況

国名	効能・効果	用法・用量
英国 (2014年6月現在)	Rocaltrol is indicated for the correction of the abnormalities of calcium and phosphate metabolism in patients with renal osteodystrophy. Rocaltrol is also indicated for the treatment of established post-menopausal osteoporosis.	<p>Adults</p> <p>Renal Osteodystrophy</p> <p>The initial daily dose is 0.25 mcg of Rocaltrol. In patients with normal or only slightly reduced calcium levels, doses of 0.25 mcg every other day are sufficient. If no satisfactory response in the biochemical parameters and clinical manifestations of the disease is observed within 2 - 4 weeks, the daily dosage may be increased by 0.25 mcg at 2 - 4 week intervals.</p> <p>During this period, serum calcium levels should be determined at least twice weekly. Should the serum calcium levels rise to 1 mg/100ml (250 µmol/l) above normal (9 to 11 mg/100 ml or 2250 - 2750 µmol/l), or serum creatinine rises to > 120 µmol/l, treatment with Rocaltrol should be stopped immediately until normocalcaemia ensues. Most patients respond to between 0.5 mcg and 1.0 mcg daily. See section 4.5 for details of dose adjustments related to drug interactions.</p> <p>An oral Rocaltrol pulse therapy with an initial dosage of 0.1 mcg/kg/week split into two or three equal doses given at the end of the dialysis has been shown to be effective in patients with osteodystrophy refractory to continuous therapy. A maximum total cumulative dosage of 12 mcg per week should not be exceeded.</p> <p>Post-menopausal Osteoporosis</p> <p>The recommended dose of Rocaltrol is 0.25 mcg twice daily.</p> <p>Serum calcium and creatinine levels should be determined at 1, 3 and 6 months and at 6 monthly intervals thereafter.</p>

本邦における効能・効果、用法・用量：「V - 1. 効能又は効果」「V - 2. 用法及び用量」参照

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦への投与に関する情報>

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[ラットで、胎児の化骨遅延 (5.0µg/kg/日)、新生児の骨格異常 (0.02µg/kg/日)、骨格変異 (0.3µg/kg/日) が、ウサギで、胎児の膈ヘルニア (0.04µg/kg/日以上)、四肢異常等の複合奇形 (0.08µg/kg/日以上) が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。
[動物実験 (ラット) でわずかに乳汁中に移行することが報告されている。]

表XⅡ－2. 妊婦に関する海外情報

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2014年1月のオーストラリア添付文書による)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<小児等への投与に関する情報>

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

(1) 小児に投与する場合には、血清カルシウム値など観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。

[幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。]

(2) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。

[使用経験が少ない。]

英国のSPCにおける記載は以下のとおりである。

表XⅡ－3. 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国のSPC (2014年6月)	Paediatric Population The safety and efficacy of calcitriol capsules in children have not been sufficiently investigated to enable dosing recommendations. Limited data are available for the use of calcitriol capsules in paediatric patients.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

